

Q.F



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-122406

54. TÍTULO FORMA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPI)-FENOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/135 // A61P13/00

71. SOLICITANTE GRÜNENTHAL GMBH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO HUMBERTO TUBIO CAMACHO

22. BOGOTÁ, D. C., 05 DE DICIEMBRE DE 2006

22-01-2007

22/11

SS

PETTORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I Capítulo II

SOLICITANTE
(71)
Nombre: **GRÜNENTHAL GmbH**
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA.**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA.**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. No. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES): Nombre: **1. Andreas FISCHER; 2. Helmut BUSCHMANN;**
(72) **3. Michael GRUSS; 4. Dagmar LISCHKE**
Dirección: **1. Stockberg 16a 52393; Carrer Est, 24, E-08950**
3. Krebsstrasse 61, 52080; 4. Lohnerstrasse 4, 52249
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **1. Hürtgenwald, Alemania; 2. Esplugues de Llobregat, España**
3. Aachen, Alemania; 4. Eschweiler, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2005/006884** Fecha **27 DE JUNIO DE 2.005**
Publicación Internacional No. **WO 2006/000441** Fecha **05 DE ENERO DE 2.006**

© TÍTULO (54) "FORMA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPI)-FENOL"

Clasificación Internacional (51) A61K31/135 // A61P13/00

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud

SI ☒ NO **28 DE JUNIO DE 2.004 04015091.4**

Comprobante de pago No. **06-75,660** Fecha: **2 DE OCTUBRE DE 2.006**

cpfm

/2

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PR PIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

**(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:**

(71) SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GmbH

(30) PRIORIDAD: EUROPEA

(31) No. DE SOLICITUD: 04015091.4 (72)INVENTORES:

**Andreas FISCHER; Helmut
BUSCHMANN; Michael
GRUSS; Dagmar LISCHKE**

**(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 28 DE JUNIO DE 2.004**

(33) PAÍS:

(74)APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006884 Fecha 27 DE JUNIO DE 2.005

Publicación Internacional No. WO 2006/000441 Fecha 05 DE ENERO DE 2.006

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "FORMA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPI)-FENOL"

RESUMEN:

Forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino-1 - etil -2-metilpropil)-fenol, CARACTERIZADA porque exhibe al menos líneas de rayos X (valores 2-θ) en un diagrama de difracción en polvos, cuando se miden por medio del uso de radiación Cu K_α, a 15,1 ± 0,2; 16,0 ± 0,2; 18,9 ± 0,2; 20,4 ± 0,2; 22,5 ± 0,2; 27,3 ± 0,2; 29,3 ± 0,2 y 30,4 ± 0,2.

ANEXOS

- X** Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X** Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. **Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
- X** Poderes, si fuere el caso. **Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X** Copia de la publicación PCT
- X** Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X** Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

NIT : 800176089-2
PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 6 - 75,660
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2006

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: FORMA CRISTALINA
DE CLORHIDRATO DE (-)(1R,2R)-3-(3-
DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPILO-FENOL

R1

***** CONSIGNACION *****

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-122406-00000-0000
Fec 2006-12-05 12:35:08 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 40

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36046764	02/10/2006	1,186,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SGN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

**FORMA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 -
DIMETILAMINO - 1 - ETIL - 2 - METILPROPIL) - FENOL**

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

CAMPO DE APLICACIÓN

La invención se relaciona con formas cristalinas sólidas de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, métodos para su preparación y uso, así como su uso como analgésicos y composiciones farmacéuticas que las contienen.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento del dolor es de gran importancia en la medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias de dolor adicionales. En numerosos trabajos científicos se encuentra documentada la urgente necesidad de un tratamiento de las condiciones de dolor orientado al objetivo y que sea el adecuado para el paciente, lo que se debe entender como un tratamiento de dolor exitoso y satisfactorio para los pacientes; dichos trabajos científicos han surgido recientemente o a través de los años con respecto al campo de analgésicos aplicados o bien de investigación básica acerca de la nocicepción.

El objetivo fundamental de la presente invención fue encontrar nuevas formas sólidas de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, útiles para el tratamiento de dolor.

Las patentes estadounidenses US 6.248.737 y US 6.344 558, así como la patente europea EP 693 475 B1 describen la sustancia y la síntesis del clorhidrato (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol en el ejemplo 25 Tal como se comprobó mediante difracción de rayos X, la configuración 1R,2R, como se exhibe en el dibujo de la estructura en el ejemplo 25, es correcta, aunque haya sido presentada como (-)-(1R,2S) en la patente US 6 248.737 y como (-)-(1S,2S) en las patentes US 6.344.558 y en EP 693 475 B1.

Sorprendentemente, se ha observado que el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se puede preparar, de un modo reproducible, de dos formas cristalinas diferentes. La presente invención proporciona una nueva forma (forma A) del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol,

↗

diferente a la forma que ya se conoce (forma B) que se obtiene mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 25 de las patentes US 6 248.737, US 6.344.558 y EP 693 475 B1. Esta nueva forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol es muy estable frente a las condiciones ambientales y por ello
5 sirve para preparar una composición farmacéutica.

La nueva forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se puede identificar por difracción de rayos X en polvo. El diagrama de difracción de rayos X ("XRPD") se exhibe en la Fig. 1 y el listado de los picos se muestran como Tabla 1.

10 Las líneas de rayos X más importantes (valores 2-teta) en términos de intensidad que caracterizan la forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol y que muestran una línea o una combinación de las siguientes líneas en una medición de difracción en polvo, cuando se miden por medio del uso de radiación $\text{CuK}\alpha$ a temperatura ambiente, son $14,5 \pm 0,2$; $18,2 \pm 0,2$; $20,4 \pm 0,2$; $21,7 \pm$
15 $0,2$ y $25,5 \pm 0,2$.

Para diferenciar la forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma B, es ventajoso observar los picos únicos o particulares en el diagrama de difracción de rayos X, es decir, por ejemplo, las líneas con suficiente intensidad en los valores 2- θ , donde la forma B no exhibe líneas con suficiente intensidad. Tales líneas de
20 rayos X características (valores 2- θ) para la forma A en un diagrama de difracción en polvos, cuando se miden por medio del uso de radiación $\text{CuK}\alpha$ a temperatura ambiente, son: $15,1 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$; $20,4 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$; $27,3 \pm 0,2$; $29,3 \pm 0,2$ y $30,4 \pm 0,2$.

Otro método para identificar la forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol es la espectroscopia infrarroja (IR). El espectro
25 IR de la forma A se exhibe como Fig. 2, donde el listado de los picos se muestra en comparación con la forma B en la Tabla 2.

En el espectro IR, es característico que la forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol exhiba una combinación de las siguientes bandas IR: $3180 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, $2970 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, $2695 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, $2115 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, $1698 \pm$
30 4 cm^{-1} , $1462 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, $1032 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ y/o $972 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

La técnica RAMAN también se puede emplear para identificar la forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol. En especial,

el rango entre 800 cm^{-1} y 200 cm^{-1} , que se exhibe en la Fig. 3, se emplea ventajosamente también por medio de la microscopia RAMAN.

El análisis de la estructura de cristales de la forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol exhibe cristales monoclinicos con los siguientes parámetros de la celda elemental (longitud lateral y ángulo):

a: 7,11 Å

b: 11,62 Å

c: 17,43 Å

β : 95,0°

La celda elemental del cristal de la forma cristalina A tiene un volumen de $1434 \pm 5\text{ Å}^3$ y una densidad calculada de $1,20 \pm 0,01\text{ g/cm}^3$.

Además, la invención se relaciona con procedimientos para la preparación de la forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol.

El procedimiento comienza a partir de la forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se prepara según las patentes US 6 248.737, US 6 344.558 o la patente europea EP 693 475 B1, que aquí se incorporan como referencia.

En una modalidad del procedimiento, el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A se preparar mediante la disolución del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina B en acetona, acetonitrilo o isopropanol, opcionalmente seguida por la filtración; luego, la solución se deja cristalizar y se aíslan los cristales del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A, preferentemente mediante otra filtración.

Si se emplea acetona o acetonitrilo, es preferible que durante este procedimiento la temperatura se mantenga bajo 40°C , muy preferentemente bajo 25°C , en especial después de la filtración. También se prefiere que en este procedimiento se disuelvan entre 5 y 1 mg, muy preferentemente entre 2,5 y 1,4 mg y particularmente entre 2,0 y 1,4 mg del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol por ml de solvente.

Se prefiere el uso de isopropanol, si se dispone de cristales semilla del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma

cristalina A De preferencia, el isopropanol empleado contiene alrededor de 0,5% por volumen de agua. La disolución del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina B en isopropanol se realiza a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, preferentemente superior a 65°C pero que no excedan los 80°C. Después de la disolución completa, se apaga el calentamiento y los cristales de semilla se agregan durante una primera fase de enfriamiento. Después, la mezcla resultante se enfría a $\leq 15^{\circ}\text{C}$, preferentemente a $\leq 10^{\circ}\text{C}$ y especialmente a $\leq 5^{\circ}\text{C}$

Opcionalmente, se puede reducir el solvente mediante evaporación, de preferencia en un evaporador bajo presión reducida. Preferentemente, el volumen restante de la solución después de la evaporación no debería ser inferior a 20% del volumen al comienzo del procedimiento. Opcionalmente, también se puede agregar carbón activado a la solución original

En una modalidad preferida de la invención, el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A que se obtiene mediante el procedimiento que se describió anteriormente se vuelve a disolver en acetona, acetonitrilo o isopropanol, de preferencia en el solvente que ya se empleó en la primera etapa; luego, opcionalmente se filtra para remover cualquier residuo insoluble y, opcionalmente, después de reducir la cantidad de solvente mediante evaporación, se deja cristalizar

Se prefiere que en la última etapa de cristalización la temperatura se mantenga a $\leq 15^{\circ}\text{C}$, muy preferentemente a $\leq 10^{\circ}\text{C}$ y especialmente a $\leq 5^{\circ}\text{C}$.

En otra modalidad del procedimiento de acuerdo con la invención, el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A se preparar en estado sólido mediante el enfriamiento del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina B durante 24 a 168 horas a una temperatura entre -4 y -80°C . Se prefiere que en este procedimiento, la temperatura de enfriamiento fluctúe entre -10 y -60°C , preferentemente entre -15 y -50°C , especialmente entre -25 y -40°C y el enfriamiento se realiza durante un periodo de entre 24 y 120 horas, preferentemente entre 24 y 72 horas y especialmente entre 24 y 48 horas.

Además, la invención se relaciona con una nueva forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se obtiene

mediante la disolución del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma B en acetonitrilo junto con carbón activado, donde la solución se calienta hasta su punto de ebullición, luego se remueve el carbón activado por filtración, se agita la solución a una temperatura inferior a 40°C, se remueve el residuo insoluble por filtración, se remueve parte del solvente y se deja cristalizar el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A, luego, se vuelven a disolver en acetonitrilo los cristales que así se han obtenido, se remueve el residuo insoluble por filtración, se remueve parte del solvente y se deja cristalizar el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A

La forma cristalina A de acuerdo con la invención tiene la misma actividad farmacológica que la forma B, pero es más estable frente a las condiciones ambientales. Ventajosamente, se puede emplear ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas.

Por ello, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A de acuerdo con la invención y al menos un aditivo y/o sustancia auxiliar adecuado.

Dicha composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene, junto con el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A, uno o más aditivos y/o sustancias auxiliares, tales como por ejemplo, materiales portadores, de relleno, solventes, diluyentes, agentes colorantes y/o aglomerantes y se pueden administrar como preparaciones líquidas de medicamento en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos; como preparaciones semisólidas de medicamento en forma de gránulos, tabletas, pellets, parches, cápsulas o aerosoles. La selección de las sustancias auxiliares, etc., así como la cantidad de las mismas que se empleará, depende de la forma de administración del medicamento: oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo, para la piel, las membranas mucosas o los ojos. Para la aplicación oral, las preparaciones adecuadas se presentan en forma de tabletas, pastillas recubiertas con azúcar, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación las formas adecuadas son las soluciones, las suspensiones, las preparaciones secas que se pueden reconstituir fácilmente y los

atomizadores. Son preparaciones adecuadas para la aplicación percutánea la forma A en una forma de depósito, en forma disuelta o en un parche, opcionalmente con la incorporación de agentes que promueven la penetración en la piel. Las formas de preparación que se pueden administrar oral o percutáneamente pueden procurar la liberación retardada de la forma cristalina A de acuerdo con la invención. En principio, se pueden agregar otros constituyentes activos, conocidos por la persona experta en el arte, a los medicamentos de acuerdo con la invención.

Las formulaciones preferidas para el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A de acuerdo con la invención, se presentan en la solicitud PCT WO 03/035054, que aquí se incorpora como referencia.

La cantidad de constituyente activo que se administrará al paciente varía y depende del peso del paciente, el tipo de utilización, indicación médica y gravedad de la condición. Normalmente se administran entre 0,005 y 1000 mg/Kg, preferentemente entre 0,05 y 5 mg/Kg de la forma cristalina A de acuerdo con la invención.

De preferencia, la forma cristalina A de acuerdo con la invención se usa para el tratamiento del dolor o de la incontinencia urinaria. En conformidad con lo anterior, la invención también se relaciona con el uso de la forma cristalina A, de acuerdo con la invención, para el tratamiento del dolor o el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Además, la invención se relaciona con un método de tratamiento que emplea una cantidad suficiente de la forma cristalina A de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad, especialmente del dolor o la incontinencia urinaria.

Los siguientes ejemplos ilustran con mayor detalle la invención, sin que ésta se limite a ellos.

EJEMPLO 1: Fórmula original para la preparación de la forma A

La fórmula original es válida para una escala de 50 ml.

Se vierten 1,9 g de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se prepara de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1, en un recipiente de vidrio y fondo redondo con un agitador superior de 3 hojas o aletas con deflectores.

Se vierten 25 ml de isopropanol y 0,5% (v/v) de agua.

Se agita a 800 rpm.

Se calienta a 80°C.

Se mantiene la temperatura, mientras se agita durante 10 minutos.

Se enfría a 65°C.

Se vierten 0,056 cristales semillas (CL en peso promedio cuadrático = 58 μm^2 , CL en peso No. promedio = 22 μm).

Se enfría a 0°C durante 1 hora.

5 Se filtra la lechada a través de una columna de filtro de PTFE (tamaño de poro. 5 μm).

Se seca el material sólido con vacío ligero hasta lograr un peso constante (24 horas aproximadamente).

Se repite el mismo procedimiento con el material sólido y seco obtenido.

10

EJEMPLO 2: Preparación de la forma A (1)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1 32,2 mg del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que así se sintetizó
15 se disolvieron en 20 ml de acetona por medio del calentamiento ligero a 40°C y/o la agitación en un mezclador orbital durante 30 minutos. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon que tiene una malla de 0,20 μm y la solución se dejó cristalizar por la evaporación lenta del solvente La forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se generó tal
20 como se demostró mediante la difracción de rayos X en polvo y por el análisis microscópico RAMAN.

EJEMPLO 3: Preparación de la forma A (2)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. 32,2 mg del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que así se sintetizó
25 se disolvieron en 20 ml de acetona, en caso necesario, mediante agitación durante, por ejemplo, 30 minutos A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon que tiene un tamaño de malla de 0,20 μm y la solución se dejó cristalizar por
30 medio de evaporación lenta del solvente Sin una etapa posterior e incluyendo la disolución, se dejó aumentar la temperatura a 25°C. La forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se generó tal como se

✓

demostró mediante la difracción de rayos X en polvo y por el análisis microscópico RAMAN.

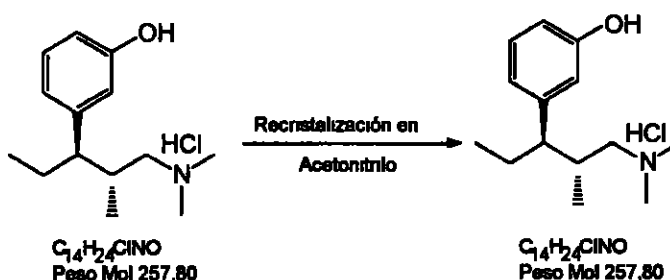
EJEMPLO 4: Preparación de la forma A (3)

5 Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. 350 mg del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que así se sintetizó se disolvieron en 5 ml de acetonitrilo en un matraz de 250 ml. La mezcla se agitó durante 1,5 horas sobre un baño de agua que se calentó a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Todo residuo
10 soluble se removi6 por filtraci6n. De la soluci6n clara se removieron 35 ml en un evaporador rotatorio a 70-80 mbar y la temperatura del ba6o de agua era de $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. El compuesto s6lido precipitado se filtr6 con vac6o. La forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se gener6 tal como se demostr6 mediante la difracci6n de rayos X en polvo y por el an6lisis microsc6pico
15 RAMAN.

EJEMPLO 5: Preparaci6n de la forma A (4)

Se prepar6 clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. El clorhidrato de (-)
20)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que as6 se sintetiz6, se almacen6 por 72 horas a -40°C . La forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se gener6 tal como se demostr6 mediante la difracci6n de rayos X en polvo y por el an6lisis microsc6pico RAMAN.

EJEMPLO 6: Preparaci6n de la forma A (5)



Se prepar6 clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. 370 mg del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que as6 se

sintetizó, se agregaron a 40 ml de acetonitrilo y 100 mg de carbón activado en un matraz de 100 ml y se calentó hasta el punto de ebullición. El carbón activado se retiró mediante filtración de la solución caliente a través de un papel filtro y el filtrado se concentró a un volumen de aproximadamente 10 ml en un evaporador rotatorio a $150 \pm$ 10 mbar, a 50°C. La solución se hizo girar lentamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se dejó reposar la solución por 30 minutos a temperatura ambiente y luego durante una hora a 4°C. Los cristales se filtraron con vacío a través de un filtro de vidrio (rendimiento: 276 mg).

266 mg de dichos cristales se disolvieron a temperatura ambiente en 45 ml de acetonitrilo, los residuos insolubles se removieron por filtración y la solución se hizo girar por 1,5 horas a 35-40°C, bajo presión atmosférica, en un evaporador rotatorio. Luego, la solución se concentró a 50°C y a 150 ± 10 mbar a un volumen de aproximadamente 10 ml y luego se hizo girar lentamente por 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el matraz se dejó reposar por 12 horas a 4°C.

El sólido precipitado se filtró con vacío a través de un filtro de vidrio y se secó al aire.

Rendimiento:

151 mg de una forma sólida, microcristalina y blanca (40,8% teórico en relación con el educto usado).

EJEMPLO 7: Preparación de la forma B (1)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con el ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. La forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se generó tal como se demostró mediante la difracción de rayos X en polvo y por el análisis microscópico RAMAN.

EJEMPLO 8: Preparación de la forma B (2)

Clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se preparó de acuerdo con uno de los ejemplos 1 a 5 se molió por al menos 20 minutos. Luego, se conservó en un horno durante 80 minutos a 130°C. La forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se generó tal como

se demostró mediante la difracción de rayos X en polvo y por el análisis microscópico RAMAN.

EJEMPLO 9: Preparación de la forma B (3)

- 5 El clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se preparó de acuerdo con uno de los ejemplos 1 a 5 fue molido criogénicamente por al menos 15 minutos. Luego, se conservó en un TGA (analizador termogravimétrico) durante 30 minutos a 125°C. La forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol se generó tal como se demostró mediante la difracción de rayos X en polvo y por el
10 análisis microscópico RAMAN.

EJEMPLO 10. Diagramas de difracción de rayos X en polvo de las formas A (1) y B (1)

- La recolección de datos de polvos se realizó con un difractómetro Stoe/Stadi-P de transmisión de polvos, equipado con un monocromador de germanio curvo y un
15 detector sensible a la posición lineal. Los polvos, cuidadosamente molidos, se prepararon como muestras planas. Como fuente del haz se empleó un tubo de rayos X de cobre con una radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ monocromatizada ($\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$) generada a 50 kV y 30 mA. El área $2-\theta$ para la medición fue $5-40^\circ$. El ancho de paso empleado fue $0,02$ grados en $2-\theta$. Los datos se recolectaron a una temperatura de $23 \pm 1^\circ$
20 El diagrama de rayos X para la forma A se exhibe en la Fig. 1 y el diagrama de rayos X para la forma B se exhibe en la Fig. 4. Los datos se exhiben en la Tabla 1.

TABLA 1

Listado de picos e intensidad relativa (°2θ, picos con valor I/I1 de 10 y superior)

No. de pico	A	I/I1	B	I/I1
1	9,07	10	14,58	100
2	10,11	9	14,94	9
3	14,51	100	15,42	19
4	15,08	24	15,76	27
5	15,39	11	16,05	8
6	15,69	22	16,77	14
7	15,96	24	18,01	60
8	16,62	13	19,60	39
9	17,00	20	28,18	27
10	18,24	63	20,98	19
11	18,88	28	21,43	14
12	20,00	23	21,99	65
13	20,39	47	23,71	4
14	21,66	47	24,73	43
15	22,54	41	25,10	14
16	24,27	28	25,71	21
17	25,03	13	26,29	10
18	25,47	43	26,81	5
19	25,84	20	27,76	20
20	26,04	27	28,19	39
21	26,94	13	29,20	12
22	27,29	29	29,86	13
23	27,63	28	30,28	5
24	28,33	20	30,58	6
25	28,72	12	31,15	22
26	29,09	12	32,41	6
27	29,29	21	32,91	5
28	29,76	11	33,17	6
29	30,37	23	34,34	6
30	30,74	11	35,88	9
31	31,70	14	36,29	7
32	34,37	11	39,08	9

EJEMPLO 11· Espectro infrarrojo de las formas A y B

Los espectros infrarrojos promedio se obtuvieron en un espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier (IR/FT) Nicolet, modelo 860, equipado con una
5 fuente global, divisor de haz ("beamsplitter") Ge/KBr, y un detector de sulfato de triglicina deuterada (DTGS). Se utilizó un accesorio de reflectancia difusa de la firma Spectra-Tech, Inc., para tomar las muestras. Cada espectro representa 256 barridos co-
agregados con una resolución espectral de 4 cm^{-1} . A continuación, se obtuvo un
conjunto de antecedentes con un espejo de alineación dispuesto en su lugar. Luego se
10 obtuvo un conjunto único de datos de la muestra del haz. Posteriormente, se obtuvo un
espectro Log $1/R$ (R: reflectancia) al racionalizar los dos conjuntos de datos entre sí. El
espectrofotómetro se calibró (longitud de onda) con poliestireno al momento de usarlo.

El espectro para la forma A se exhibe en la Fig. 2. El espectro para la
forma B se exhibe en la Fig. 5.

15 Los datos se exhiben en la Tabla 2.

TABLA 2
Listado de los picos IR

Forma A		Forma B	
Pos, del pico (cm ⁻¹)	Intensidad (log 1/R)	Pos, del pico (cm ⁻¹)	Intensidad (log 1/R)
3180,4	1,878	3170,2	2,196
2970	1,856	3013,1	1,791
1462,1	1,848	2962,5	2,098
2695,2	1,841	2933,4	1,945
1600,9	1,838	2682	2,116
1281,6	1,771	1940,5	1,242
1378,3	1,763	1870,7	1,246
1219,9	1,754	1801,7	1,201
1181,2	1,748	1749,5	1,236
1503,6	1,743	1598,1	2,138
1256,5	1,734	1503,2	1,755
712,6	1,725	1451,5	2,164
879,8	1,713	1417,2	1,89
684,7	1,692	1396,3	1,843
798,7	1,681	1377,1	1,864
1313,6	1,673	1353,2	1,726
1005,1	1,655	1313,2	1,661
731,2	1,63	1280,7	1,977
1090,9	1,626	1254,8	1,973
810,2	1,622	1217,6	2,015
971,5	1,588	1177,5	1,868
842,6	1,576	1154,6	1,597
831,7	1,574	1136,4	1,431
1111,5	1,55	1111,3	1,512
1049,8	1,534	1090,3	1,625
1136,5	1,498	1065,9	1,425
461,3	1,476	1049,9	1,52
1065,8	1,457	1004,6	1,813
495,1	1,438	958,7	1,855
542,1	1,408	946,6	1,735
595,8	1,384	912,5	1,292
527,9	1,327	877,8	1,951
912,4	1,304	842,7	1,657
1032,4	1,3	831,4	1,664
416,9	1,287	810,7	1,715
1698,3	1,282	795,2	1,892
1940,5	1,279	730,6	1,855
1870,6	1,277	711,7	2,04
1749,4	1,268	683,4	1,917
1801,6	1,208	595,6	1,439
2115,5	1,061	542,1	1,497
		527,7	1,425
		495,1	1,863
		464,4	1,622
		416,7	1,439

EJEMPLO 12: Análisis de la estructura de cristal única de la forma A

Un cristal incoloro del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se preparó de acuerdo con uno de los ejemplos 2 a 6 y que tenía dimensiones aproximadas de 0,6 x 0,60 x 0,50 mm, se colocó sobre una fibra de vidrio en orientación aleatoria. Los exámenes preliminares y la recolección de datos se realizaron con radiación CuK_α (1,54184 Å) en un difractómetro de eje kappa Enraf-Nonius CAD4 controlado por computador, equipado con un monocromador de haz incidente cristalino de grafito.

Las constantes de celdas y una matriz de orientación para la recolección de datos se obtuvieron del refinamiento de mínimos cuadrados, por medio del uso de ángulos de ajuste de 25 reflexiones en el rango de $16^\circ < \theta < 24^\circ$, medidos por el método de centrado de la ranura diagonal controlado por computador. Los parámetros de la celda monoclinica y el volumen calculado son

$$a = 7,110 (3), b = 11,615 (4); c = 17,425 (6) \text{ Å}; \beta = 95,00 (3); V = 1433,5 (10) \text{ Å}^3.$$

Para $Z = 4$ y un peso de fórmula de 257,79, la densidad calculada es de $1,20 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Se determinó que el grupo espacial era $P2_1$ (No. 19).

Los datos se recolectaron a una temperatura de $-103 \pm 5^\circ\text{C}$, por medio del uso de la técnica ω - θ . La velocidad de barrido varía entre 4 y $20^\circ/\text{min}$ (en ω). La velocidad de barrido variable permite una rápida recolección de datos para reflexiones intensas, donde se emplea una velocidad de barrido rápida y se aseguran buenas estadísticas de recuento para las reflexiones débiles, donde se emplea una velocidad de barrido lenta. Los datos se recolectaron a un máximo de 2θ de $75,11^\circ$. El rango de barrido (en $^\circ$) se determinó como una función de θ para corregir la separación de la línea doble de K_α . El ancho de barrido se calculó de la siguiente manera.

$$\text{Ancho de barrido } \theta = 0,8 + 0,140 \text{ tg } \theta$$

Los recuentos del cristal en movimiento y de la cuenta de referencia se realizaron al barrer un 25% adicional por sobre y bajo dicho rango. De ese modo, la relación entre el tiempo de recuento del pico o máximo y el tiempo de recuento de referencia fue de 2:1. La abertura del mecanismo contador también se ajustó como una función de θ . El ancho de la abertura horizontal fluctúa entre 2,4 a 2,5 mm; la abertura vertical se fijó en 4,0 mm.

Los datos para la forma A se exhiben en la Tabla 3, de la forma como se recolectaron en un documento comúnmente conocido como "cif" para una completa referencia de las distancias dentro de la molécula.

5 TABLA 3

	_revisar_método_de_creación	SRELXL-97
	_nombre_químico_sistemático	
	;	
	?	
10	;	
	_nombre_químico_común	?
	_punto_de_fusión_químico	?
	_porción_de_fórmula_química	?
	_suma_de_fórmula_química	
15	'C14 H24 Cl N O'	
	_peso_de_la_fórmula_química	257.79
	enlazar_	
	_símbolo_del_tipo_de átomo	
20	_descripción_del_tipo_de átomo	
	_dispersión_scat_del_tipo_de átomo_real	
	_dispersión_scat_del_tipo_de átomo_imag.	
	_fuente_scat_tipo_de átomo	
	'Cl' 'Cl' 0.3639 0.7018	
25	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
	'O' 'O' 0.0492 0.0322	
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
	'N' 'N' 0.0311 0.0180	
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
30	'C' 'C' 0.0181 0.0091	
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
	'H' 'H' 0.0000 0.0000	
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'	
35	_simetría_del ajuste_de celda	?
	_simetría_del_nombre_H-M_del_grupo_especial	?
	enlazar_	
	_simetría_equiv._pos_como_xyz	
40	'x, y, z'	
	'-x, y+1/2, -z'	
	_longitud_de_celda_a	7.110(3)
	_longitud_de_celda_b	11.615(4)
45	_longitud_de_celda_c	17.425(6)
	_ángulo_de_celda_alfa	90.00
	_ángulo_de_celda_beta	95.00(3)
	_ángulo_de_celda_gamma	90.00
	_volumen_de_celda	1433.5(10)
50	_unidades_Z_de la fórmula_de celda	4
	_temperatura_de medicción_de celda	170 (2)

```

    _medición_de_celda_reflect_usada           ?
    _medición_de_celda_theta_mín               ?
    _medición_de_celda_theta_máx               ?
    _descripción_del_cristal_experimental       ?
5  _color_del_cristal_experimental             ?
    _tamaño_máx._del_cristal_experimental       ?
    _tamaño_medio_del_cristal_experimental      ?
    _tamaño_mín._del_cristal_experimental       ?
    _densidad_med_del_cristal_experimental      ?
10 _difrac_densidad_del_cristal_experimental    1.195
    _método_densidad_del_cristal_experimental   'no medida'
    _cristal_F_000_experimental                 560
    _coeficiente_absorc_mu_experimental         2.230
    _corrección_absorc_tipo_experimental        ?
15 _corrección_absorc_T_mín_experimental        ?
    _corrección_absorc_T_máx_experimental       ?
    _absorc_detalles_del_proceso_experimental   ?

    _detalles_especiales_experimentales
20 ;
    ?
    ;

    _difrac_temperatura_ambiente                170(2)
25 _difrac_longitud de onda_radiación           1.54184
    _difrac_tipo_radiación                     CuK\alpha
    _difrac_fuente_radiación                   'tubo sellado de foco fino'
    _difrac_monocromador_radiación_grafito
    _difrac_medición_tipo_dispositivo          ?
30 _difrac_medición_método                      ?
    _difrac_detector_área_resol_media          ?
    _difrac_número_styards                     ?
    _difrac_cuenta_intervalo_styards           ?
    _difrac_tiempo_intervalo_styards           ?
35 _difrac_%_disminución_styards               ?
    _difrac_número_reflect                     4531
    _difrac_reflect_equivalentes_av_R          0.0000
    _difrac_reflect_av_sigmaI/netI             0.0951
    _difrac_reflect_límite_h_mín               0
40 _difrac_reflect_límite_h_máx                 8
    _difrac_reflect_límite_k_mín              -14
    _difrac_reflect_límite_k_máx               14
    _difrac_reflect_límite_l_mín              -21
    _difrac_reflect_límite_l_máx               21
45 _difrac_reflect_theta_mín                   4.58
    _difrac_reflect_theta_máx                  75.11
    _reflect_número_total                      4531
    _reflect_número_gt                         4051
    _reflect_expresión_umbral                   >2sigma(I)
50

    _computar_recolección_datos                ?
    _computar_refinamiento_celda                ?
    _computar_reducción_datos                  ?
55 _computar_solución_estructura                'SHELXS-86 (Sheldrick, 1990)'

```

```

_computar_refinamiento_estructura      'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computar_gráficos_moleculares         ?
_computar_material_publicación         ?

5  _refinar_detalles_especiales
;
Refinamiento de F2 contra TODAS las reflexiones. El factor-R pesado wR y la virtud
del ajuste S se basan en F2, los factores-R convencionales se basan en F, donde F se
ajusta a cero para F2 negativo. La expresión umbral de F2 > 2sigma(F2) se usa
10 sólo para calcular los factores-R (gt) etc. y es irrelevante para la selección de
reflexiones de refinamiento. Estadísticamente, los factores-R en base a F2 son dos
veces más grandes que aquéllos en base a F y los factores-R en base a TODOS los datos
son incluso más grandes.

;
15  _refinar_coef_factor_estructura_ls   Fsqd
_refinar_tipo_matriz_ls                 total
_refinar_esquema_de_peso_ls             calc
_refinar_Detalles_de_peso_ls
'calc p=1/[\s^2^(Fo^2)+(0.1109P)^2+0.1653P] donde P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
20  _solución-primaria_sitios_átomos     directo
_solución-secundaria_sitios_átomos      difmap
_solución_sitios_átomos_hidrógenos      geom
_refinar_tratamiento_hidrógeno_ls       mezclado
_refinar_método_extinción_ls             ninguno
25  _refinar_ls_coef_extinción            ?
_refinar_detalles_estructura_ls_abs
'Flack H D (1983), Acta Crist. A39, 876-881'
_refinar_ls_abs_estructura_Flack        0.027(19)
_refinar_reflect_número_ls              31
30  _refinar_parámetros_número_ls        323
_refinar_restricciones_número_ls        1
_refinar_Factor_R_ls_todo               0.0643
_refinar_Factor_R_ls_gt                 0.0588
_refinar_wFactor_R_ls_ref               0.1673
35  _refinar_wFactor_R_ls_gt             0.1629
_refinar_virtud_del_ajuste_ls_ref       1.035
_refinar_S_ls_todo_restringido          1.035
_refinar_ls_shift/su_máx                0.003
_refinar_ls_shift/su_medio              0.000
40
enlazar_
_etiqueta_sitio_átomo
_símbolo_tipo_sitio_átomo
_fracc_sitio_átomo_x
45  _fracc_sitio_átomo_y
_espacio_sitio_átomo_z
_U_iso_o_equiv_sitio_átomo
_tipo_adp_sitio_átomo
_ocupación_sitio_átomo
50  _multiplicidad_simetría_sitio_átomo
_calc_señal_sitio_átomo
_señales_refinamiento_sitio_átomo
_conjunto_desorden_sitio_átomo
_grupo_desorden_sitio_átomo
55
C11 C1 0.21479(13) 0.35406(8) 0.98781(6) 0.0288(2) Uan1 1 1 d . . .

```

C12 C1 0.72788(13) 0.25508(8) 0.50890(6) 0.0280(2) Uani 1 1 d . . .
 O1 O -0.0588(5) 0.5289(3) 0.90769(18) 0.0362(7) Uani 1 1 d . . .
 H1 H -0.038(15) 0.457(10) 0.918(5) 0.11(3) uiso 1 1 d . . .
 N1 N 0.0822(4) 0.3979(3) 0.49638(17) 0.0220(6) Uani 1 1 d . . .
 5 H1A H -0.0096 0.3523 0.5133 0.026 uiso 1 1 calc R . .
 O2 O 0.4799(4) 0.0769(3) 0.57952(16) 0.0364(7) Uani 1 1 d . . .
 H2 H 0.531(14) 0.131(9) 0.551(5) 0.10(3) uiso 1 1 d . . .
 N2 N 0.5722 (5) 0.2083 (3) 1.0053 (2) 0.0269 (7) Uani 1 1 d . . .
 H2A H 0.4770 0.2536 0.9841 0.032 uiso 1 1 calc R . .
 10 C1 CO. 2263 (6) 0. 3215 (4) 0.4667 (2) 0. 0331 (10) Uani 1 1 d . . .
 H1A H 0.1737 0.2848 0.4189 0.043 uiso 1 1 calc R . .
 H1B H 0.2630 0.2622 0.5051 0.043 uiso 1 1 calc R . .
 H1C H 0.3374 0.3671 0.4564 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
 C2 C -0.0085(6) 0.4736(4) 0.4336(2) 0.0313(9) Uani 1 1 d . . .
 15 H2A H 0.0838 0.5299 0.4182 0.041 uiso 1 1 calc R . .
 H2B H -0.1162 0.5141 0.4525 0.041 uiso 1 1 calc R . .
 H2C H -0.0523 0.4261 0.3891 0.041 uiso 1 1 calc R . .
 C3 C 0.1580(5) 0.4713(3) 0.5628(2) 0.0224(7) Uani 1 1 d . . .
 H3A H 0.0525 0.5130 0.5827 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
 20 H3B H 0.2438 0.5287 0.5439 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
 C4 C 0.2627(5) 0.4056(3) 0.6291(2) 0.0207(7) Uani 1 1 d . . .
 H4 H 0.3700 0.3668 0.6086 0.027 uiso 1 1 calc R . .
 C5 C 0.1401(6) 0.3130(4) 0.6613(2) 0.0290(8) Uani 1 1 d . . .
 H5A H 0.2110 0.2747 0.7048 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
 25 H5B H 0.1040 0.2563 0.6210 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
 H5C H 0.0262 0.3484 0.6788 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
 C6 C 0.3437(5) 0.4902(3) 0.6925(2) 0.0218(7) Uani 1 1 d . . .
 H6 H 0.4100 0.4422 0.7324 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
 C7 C 0.4927(5) 0.5729(4) 0.6656(2) 0.0272(8) Uani 1 1 d . . .
 30 H7A H 0.4328 0.6227 0.6252 0.035 Uiso 1 1 calc R . .
 H7B H 0.5381 0.6223 0.7090 0.035 Uiso 1 1 calc R . .
 C8 C 0.6603(6) 0.5138(4) 0.6351(3) 0.0378(10) Uani 1 1 d . . .
 H8A H 0.7580 0.5710 0.6270 0.049 Uiso 1 1 calc R . .
 H8B H 0.6204 0.4761 0.5860 0.049 Uiso 1 1 calc R . .
 35 H8C H 0.7111 0.4561 0.6723 0.049 Uiso 1 1 calc R . .
 C9 C 0.1930(5) 0.5552(3) 0.7326(2) 0.0213(7) Uani 1 1 d . . .
 C10 C 0.1188(6) 0.6603(3) 0.7050(2) 0.0249(8) Uani 1 1 d . . .
 H10 H 0.1604 0.6936 0.6577 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
 C11 C -0.0137(6) 0.7175(3) 0.7448(2) 0.0281(8) Uani 1 1 d . . .
 40 H11 H -0.0656 0.7908 0.7248 0.036 Uiso 1 1 calc R . .
 C12 C -0.0739(6) 0.6733(4) 0.8117(2) 0.0278(8) Uani 1 1 d . . .
 H12 H -0.1670 0.7153 0.8392 0.036 Uiso 1 1 calc R . .
 C13 C -0.0019(6) 0.5686(4) 0.8404(2) 0.0265(8) Uani 1 1 d . . .
 C14 C 0.1313(5) 0.5102(3) 0.8001(2) 0.0234(8) Uani 1 1 d . . .
 45 H14 H 0.1819 0.4364 0.8198 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
 C20 C 0.7093(7) 0.2841(5) 1.0502(3) 0.0414(11) Uani 1 1 d . . .
 H20A H 0.6484 0.3193 1.0927 0.054 Uiso 1 1 calc R . .
 H20B H 0.7521 0.3445 1.0166 0.054 Uiso 1 1 calc R . .
 H20C H 0.8179 0.2384 1.0710 0.054 Uiso 1 1 calc R . .
 50 C21 C 0.4877(7) 0.1235(5) 1.0570(3) 0.0410(11) Uani 1 1 d . . .
 H21A H 0.4403 0.1642 1.1006 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
 H21B H 0.5842 0.0677 1.0760 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
 H21C H 0.3833 0.0830 1.0281 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
 C22 C 0.6542(6) 0.1458(3) 0.9408(2) 0.0248(8) Uani 1 1 d . . .
 55 H22A H 0.5532 0.1026 0.9118 0.032 Uiso 1 1 calc R . .

```

H22B H 0.7472 0.0900 0.9629 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C23 C 0.7484(5) 0.2230(3) 0.8856(2) 0.0221(7) Uani 1 1 d . . .
H23 H 0.8433 0.2688 0.9162 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
C24 C 0.6086(6) 0.3070(4) 0.8447(2) 0.0290(8) Uani 1 1 d . . .
5 H24A H 0.5114 0.2639 0.8133 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
H24B H 0.6755 0.3580 0.8115 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
H24C H 0.5491 0.3530 0.8830 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
C25 C 0.8541(5) 0.1512(3) 0.8274(2) 0.0201(7) Uani 1 1 d . . .
H25 H 0.9081 0.2070 0.7933 0.026 Uiso 1 1 calc R . .
10 C26 C 1.0222(6) 0.0857(4) 0.8681(2) 0.0283(8) Uani 1 1 d . . .
H26A H 1.0938 0.1379 0.9040 0.037 Uiso 1 1 calc R . .
H26B H 0.9748 0.0224 0.8982 0.037 Uiso 1 1 calc R . .
C27 C 1.1528(6) 0.0374(4) 0.8118(3) 0.0356(10) Uani 1 1 d . . .
H27A H 1.0856 -0.0210 0.7794 0.046 Uiso 1 1 calc R . .
15 H27B H 1.2632 0.0024 0.8403 0.046 Uiso 1 1 calc R . .
H27C H 1.1941 0.0997 0.7792 0.046 Uiso 1 1 calc R . .
C28 C 0.7250(5) 0.0740(3) 0.7756(2) 0.0220(7) Uani 1 1 d . . .
C29 C 0.6682(5) -0.0349(3) 0.7991(2) 0.0238(8) Uani 1 1 d . . .
H29 H 0.7118 -0.0637 0.8505 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
20 C30 C 0.5507(5) -0.1019(3) 0.7501(2) 0.0263(8) Uani 1 1 d . . .
H30 H 0.5114 -0.1776 0.7677 0.034 Uiso 1 1 calc R . .
C31 C 0.4871(6) -0.0654(3) 0.6769(2) 0.0260(8) Uani 1 1 d . . .
H31 H 0.4048 -0.1144 0.6428 0.034 Uiso 1 1 calc R . .
C32 C 0.5427(6) 0.0430(4) 0.6529(2) 0.0258(8) Uani 1 1 d . . .
25 C33 C 0.6604(5) 0.1116(4) 0.7018(2) 0.0240(8) Uani 1 1 d . . .
H33 H 0.6986 0.1876 0.6842 0.031 Uiso 1 1 calc R . .

enlazar_
_etiqueta_aniso_sitio_átomo
30 _U_11_aniso_sitio_átomo
_U_22_aniso_sitio_átomo
_U_33_aniso_sitio_átomo
_U_23_aniso_sitio_átomo
_U_13_aniso_sitio_átomo
35 _U_12_aniso_sitio_átomo

C11 0.0230(5) 0.0271(5) 0.0358(5) -0.0027(4) -0.0009(3) 0.0042(3)
C12 0.0231(4) 0.0250(4) 0.0353(5) -0.0018(4) -0.0017(3) -0.0047(3)
O1 0.0351(18) 0.0412(18) 0.0333(16) 0.0069(14) 0.0084(13) 0.0127(14)
40 N1 0.0190(15) 0.0277(16) 0.0181(14) 0.0011(12) -0.0043(11) -0.0050(12)
O2 0.0330(17) 0.052(2) 0.0214(13) 0.0053(14) -0.0109(11) -0.0124(15)
N2 0.0224(17) 0.0311(17) 0.0272(16) 0.0015(14) 0.0018(13) 0.0078(14)
C1 0.029(2) 0.044(2) 0.0261(19) -0.0056(18) 0.0013(16) 0.0060(18)
C2 0.025(2) 0.041(2) 0.0259(18) 0.0107(17) -0.0083(15) -0.0045(17)
45 C3 0.0200(18) 0.0203(17) 0.0259(17) 0.0015(14) -0.0042(14) -0.0042(13)
C4 0.0188(18) 0.0229(17) 0.0198(16) -0.0007(14) -0.0019(13) 0.0026(14)
C5 0.033(2) 0.0253(19) 0.0280(19) 0.0018(15) -0.0032(16) -0.0035(16)
C6 0.0174(18) 0.0263(18) 0.0203(16) -0.0021(14) -0.0064(13) 0.0059(14)
C7 0.0176(19) 0.030(2) 0.032(2) -0.0103(17) -0.0063(14) 0.0003(15)
50 C8 0.020(2) 0.040(2) 0.054(3) -0.011(2) 0.0051(18) -0.0026(18)
C9 0.0175(18) 0.0256(18) 0.0194(16) -0.0055(14) -0.0067(13) 0.0009(14)
C10 0.0233(19) 0.0245(18) 0.0257(18) 0.0002(15) -0.0039(14) 0.0005(14)
C11 0.023(2) 0.0279(19) 0.032(2) 0.0003(16) -0.0088(15) 0.0054(15)
C12 0.0196(19) 0.031(2) 0.032(2) -0.0052(17) -0.0005(15) 0.0054(15)
55 C13 0.022(2) 0.033(2) 0.0236(17) 0.0001(16) -0.0024(14) 0.0030(16)

```

```

C14 0.0202(18) 0.0237(19) 0.0250(18) 0.0001(15) -0.0051(14) 0.0046(14)
C20 0.040(3) 0.051(3) 0.032(2) -0.012(2) -0.0028(19) -0.001(2)
C21 0.039(3) 0.049(3) 0.037(2) 0.010(2) 0.0164(19) 0.010(2)
C22 0.027(2) 0.0229(18) 0.0249(18) -0.0006(15) 0.0024(15) 0.0020(15)
5 C23 0.0209(18) 0.0224(17) 0.0221(17) -0.0019(14) -0.0027(13)
0.0025(13)
C24 0.032(2) 0.0271(19) 0.0274(19) 0.0020(16) -0.0009(16) 0.0077(16)
C25 0.0148(16) 0.0245(17) 0.0200(16) 0.0009(14) -0.0032(12) 0.0011(13)
C26 0.0207(19) 0.033(2) 0.0301(19) -0.0017(17) -0.0040(15) 0.0065(16)
10 C27 0.025(2) 0.039(2) 0.043(2) 0.001(2) 0.0045(17) 0.0067(18)
C28 0.0179(18) 0.0271(18) 0.0209(17) -0.0011(15) 0.0006(13) 0.0049(14)
C29 0.0215(19) 0.0248(18) 0.0251(17) -0.0013(15) 0.0014(14) 0.0032(14)
C30 0.024(2) 0.0218(18) 0.033(2) -0.0042(16) 0.0055(15) -0.0009(15)
C31 0.0188(19) 0.031(2) 0.0283(19) -0.0104(16) 0.0013(14) -0.0021(15)
15 C32 0.0212(19) 0.035(2) 0.0213(17) -0.0022(15) 0.0023(14) -0.0019(16)
C33 0.0173(18) 0.0299(19) 0.0246(18) 0.0005(15) 0.0014(13) -0.0043(14)

_geom_detalles_especiales
;
20 Todos los esds (a excepción de los esds en el ángulo diedro entre dos planos l.s.) se
calculan por medio del uso de una matriz de covariancia total. Los esds de celda se
toman en cuenta individualmente en el cálculo de los esds en distancias, ángulos y
ángulos de torsión; las correlaciones entre esds en parámetros de celda sólo se usan
25 cuando son definidos por simetría de cristales. Un tratamiento aproximado (isotrópico)
de esds de celda se usa para calcular los esds que involucran planos l.s.
;

enlazar_
30 _geom_etiqueta_enlace_sitio átomo_1
_geom_etiqueta_enlace_sitio átomo_2
_geom_distancia_enlace
_geom_simetría_sitio_enlace_2
_geom_señal_enlace_publ

35 O1 C13 1.355(5) . ?
O1 HI 0.86(11) . ?
N1 C1 1.482(5) . ?
N1 C3 1.499(5) . ?
N1 C2 1.504(5) . ?
40 N1 H1A 0.9100 . ?
O2 C32 1.374(5) . ?
O2 H2 0.90(9) . ?
N2 C20 1.485 (6) . ?
N2 C21 1.495 (6) . ?
45 N2 C22 1.497 (5) . ?
N2 H2A 0.9100 . ?
C1 H1A 0.9801 . ?
C1 H1B 0.9801 . ?
C1 H1C 0.9801 . ?
50 C2 H2A 0.9801 . ?
C2 H2B 0.9801 . ?
C2 H2C 0.9801 . ?
C3 C4 1.524(5) . ?
C3 H3A 0.9800 . ?
55 C3 H3B 0.9800 . ?
C4 C5 1.522(5) . ?

```

	C4 C6 1.553(5) . ?
	C4 H4 0.9800 . ?
	C5 H5A 0.9801 . ?
	C5 H5B 0.9801 . ?
5	C5 H5C 0.9801 . ?
	C6 C9 1.528(5) . ?
	C6 C7 1.533(6) . ?
	C6 H6 0.9800 . ?
	C7 C8 1.511(6) . ?
10	C7 H7A 0.9800 . ?
	C7 H7B 0.9800 . ?
	C8 H8A 0.9801 . ?
	C8 H8B 0.9801 . ?
	C8 H8C 0.9801 . ?
15	C9 C14 1.392(5) . ?
	C9 C10 1.398(5) . ?
	C10 C11 1.386(6) . ?
	C10 H10 0.9800 . ?
	C11 C12 1.376(6) . ?
20	C11 H11 0.9800 . ?
	C12 C13 1.395(6) . ?
	C12 H12 0.9800 . ?
	C13 C14 1.402(5) . ?
	C14 H14 0.9800 . ?
25	C20 H20A 0.9801 . ?
	C20 H20B 0.9801 . ?
	C20 H20C 0.9801 . ?
	C21 H21A 0.9801 . ?
	C21 H21B 0.9801 . ?
30	C21 H21C 0.9801 . ?
	C22 C23 1.513(5) . ?
	C22 H22A 0.9800 . ?
	C22 H22B 0.9800 . ?
	C23 C24 1.525(5) . ?
35	C23 C25 1.556(5) . ?
	C23 H23 0.9800 . ?
	C24 H24A 0.9801 . ?
	C24 H24B 0.9801 . ?
	C24 H24C 0.9801 . ?
40	C25 C28 1.523(5) . ?
	C25 C26 1.537(5) . ?
	C25 H25 0.9800 . ?
	C26 C27 1.517(5) . ?
	C26 H26A 0.9800 . ?
45	C26 H26B 0.9800 . ?
	C27 H27A 0.9801 . ?
	C27 H27B 0.9801 . ?
	C27 H27C 0.9801 . ?
	C28 C33 1.397(5) . ?
50	C28 C29 1.400(6) . ?
	C29 C30 1.382(6) . ?
	C29 H29 0.9800 . ?
	C30 C31 1.381(6) . ?
	C30 H30 0.9800 . ?
55	C31 C32 1.395(6) . ?

C31 H31 0.9800 . ?
 C32 C33 1.392(6) . ?
 C33 H33 0.9800 . ?

5 enlazar_
 _geom_etiqueta_ángulo_sitio_átomo_1
 _geom_etiqueta_ángulo_sitio_átomo_2
 _geom_etiqueta_ángulo_sitio_átomo_3
 _geom_ángulo
 10 _geom_ángulo_simetría_sitio_1
 _geom_ángulo_simetría_sitio_3
 _geom_ángulo_señal_publ
 C13 01 H1 116(6) . . ?
 C1 N1 C3 113.4(3) . . ?
 15 C1 N1 C2 111.2(3) . . ?
 C3 N1 C2 109.4(3) . . ?
 C1 N1 H1A 107.5 . . ?
 C3 N1 H1A 107.5 . . ?
 C2 N1 H1A 107.5 . . ?
 20 C32 02 H2 127(6) . . ?
 C20 N2 C21 110.7(4) . . ?
 C20 N2 C22 113.7(3) . . ?
 C21 N2 C22 109.6(3) . . ?
 C20 N2 H2A 107.5 . . ?
 25 C21 N2 H2A 107.5 . . ?
 C22 N2 H2A 107.5 . . ?
 N1 C1 H1A 109.5 . . ?
 N1 C1 H1B 109.5 . . ?
 H1A C1 H1B 109.5 . . ?
 30 N1 C1 H1C 109.5 . . ?
 H1A C1 H1C 109.5 . . ?
 H1B C1 H1C 109.5 . . ?
 N1 C2 H2A 109.5 . . ?
 N1 C2 H2B 109.5 . . ?
 35 H2A C2 H2B 109.5 . . ?
 N1 C2 H2C 109.5 . . ?
 H2A C2 H2C 109.5 . . ?
 H2B C2 H2C 109.5 . . ?
 N1 C3 C4 114.8(3) . . ?
 40 N1 C3 H3A 108.6 . . ?
 C4 C3 H3A 108.6 . . ?
 N1 C3 H3B 108.6 . . ?
 C4 C3 H3B 108.6 . . ?
 H3A C3 H3B 107.6 . . ?
 45 C5 C4 C3 112.1(3) . . ?
 C5 C4 C6 111.9(3) . . ?
 C3 C4 C6 110.4 (3) . . ?
 C5 C4 H4 107.4 . . ?
 C3 C4 H4 107.4 . . ?
 50 C6 C4 H4 107.4 . . ?
 C4 C5 H5A 109.5 . . ?
 C4 C5 H5B 109.5 . . ?
 H5A C5 H5B 109.5 . . ?
 C4 C5 H5C 109.5 . . ?
 55 H5A C5 H5C 109.5 . . ?

HsB C5 H5C 109.5 . . ?
 C9 C6 C7 111.2(3) . . ?
 C9 C6 C4 114.0(3) . . ?
 C7 C6 C4 113.7(3) . . ?
 5 C9 C6 H6 105.7 . . ?
 C7 C6 H6 105.7 . . ?
 C4 C6 H6 105.7 . . ?
 C8 C7 C6 114.2(4) . . ?
 C8 C7 H7A 108.7 . . ?
 10 C6 C7 H7A 108.7 . . ?
 C8 C7 H7B 108.7 . . ?
 C6 C7 H7B 108.7 . . ?
 H7A C7 H7B 107.6 . . ?
 C7 C8 H8A 109.5 . . ?
 15 C7 C8 H8B 109.5 . . ?
 H8A C8 H8B 109.5 . . ?
 C7 C8 H8C 109.5 . . ?
 H8A C8 H8C 109.5 . . ?
 H8B C8 H8C 109.5 . . ?
 20 C14 C9 C10 118.7(3) . . ?
 C14 C9 C6 119.0(3) . . ?
 C10 C9 C6 122.2(3) . . ?
 C11 C10 C9 119.9(4) . . ?
 C11 C10 H10 120.0 . . ?
 25 C9 C10 H10 120.0 . . ?
 C12 C11 C10 121.3(4) . . ?
 C12 C11 H11 119.3 . . ?
 C10 C11 H11 119.3 . . ?
 C11 C12 C13 119.8(4) . . ?
 30 C11 C12 H12 120.1 . . ?
 C13 C12 H12 120.1 . . ?
 O1 C13 C12 118.6(4) . . ?
 O1 C13 C14 122.3(4) . . ?
 C12 C13 C14 119.0(4) . . ?
 35 C9 C14 C13 121.2(3) . . ?
 C9 C14 H14 119.4 . . ?
 C13 C14 H14 119.4 . . ?
 N2 C20 H20A 109.5 . . ?
 N2 C20 H20B 109.5 . . ?
 40 H20A C20 H20B 109.5 . . ?
 N2 C20 H20C 109.5 . . ?
 H20A C20 H20C 109.5 . . ?
 H20B C20 H20C 109.5 . . ?
 N2 C21 H21A 109.5 . . ?
 45 N2 C21 H21B 109.5 . . ?
 H21A C21 H21B 109.5 . . ?
 N2 C21 H21C 109.5 . . ?
 H21A C21 H21C 109.5 . . ?
 H21B C21 H21C 109.5 . . ?
 50 N2 C22 C23 114.4(3) . . ?
 N2 C22 H22A 108.7 . . ?
 C23 C22 H22A 108.7 . . ?
 N2 C22 H22B 108.7 . . ?
 C23 C22 H22B 108.7 . . ?
 55 H22A C22 H22B 107.6 . . ?

	C22 C23 C24 111.7(3)	. . ?
	C22 C23 C25 111.3(3)	. . ?
	C24 C23 C25 111.8(3)	. . ?
	C22 C23 H23 107.3	. . ?
5	C24 C23 H23 107.3	. . ?
	C25 C23 H23 107.3	. . ?
	C23 C24 H24A 109.5	. . ?
	C23 C24 H24B 109.5	. . ?
	H24A C24 H24B 109.5	. . ?
10	C23 C24 H24C 109.5	. . ?
	H24A C24 H24C 109.5	. . ?
	H24B C24 H24C 109.5	. . ?
	C28 C25 C26 112.8(3)	. . ?
	C28 C25 C23 113.7(3)	. . ?
15	C26 C25 C23 111.4(3)	. . ?
	C28 C25 H25 106.1	. . ?
	C26 C25 H25 106.1	. . ?
	C23 C25 H25 106.1	. . ?
	C27 C26 C25 112.3(3)	. . ?
20	C27 C26 H26A 109.1	. . ?
	C25 C26 H26A 109.1	. . ?
	C27 C26 H26B 109.1	. . ?
	C25 C26 H26B 109.1	. . ?
	H26A C26 H26B 107.9	. . ?
25	C26 C27 H27A 109.5	. . ?
	C26 C27 H27B 109.5	. . ?
	H27A C27 H27B 109.5	. . ?
	C26 C27 H27C 109.5	. . ?
	H27A C27 H27C 109.5	. . ?
30	H27B C27 H27C 109.5	. . ?
	C33 C28 C29 118.2(4)	. . ?
	C33 C28 C25 119.6(3)	. . ?
	C29 C28 C25 122.2(3)	. . ?
	C30 C29 C28 120.1(4)	. . ?
35	C30 C29 H29 120.0	. . ?
	C28 C29 H29 120.0	. . ?
	C31 C30 C29 122.0(4)	. . ?
	C31 C30 H30 119.0	. . ?
	C29 C30 H30 119.0	. . ?
40	C30 C31 C32 118.4(4)	. . ?
	C30 C31 H31 120.8	. . ?
	C32 C31 H31 120.8	. . ?
	O2 C32 C31 117.4(4)	. . ?
	O2 C32 C33 122.3(4)	. . ?
45	C31 C32 C33 120.3(4)	. . ?
	C28 C33 C32 121.1(4)	. . ?
	C28 C33 H33 119.5	. . ?
	C32 C33 H33 119.5	. . ?
50	_difrac_medida_tracción_theta_máx	0.775
	_difrac_reflect_theta_total	75.11
	_difrac_medida_fracción_theta_total	0.775
	_refinar_dif_densidad_máx	0.686
	_refinar_dif_densidad_mín	-0.696
55	_refinar_dif_densidad_rms	0.072

EJEMPLO 13: Análisis de la estructura de cristal único de la forma B

Una parte incolora del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que se preparó de acuerdo con uno de los ejemplos 7 a 9 y que tenía dimensiones aproximadas de 0,44 x 0,40 x 0,35 mm, se colocó sobre una fibra de vidrio en orientación aleatoria. Los exámenes preliminares y la recolección de datos se realizaron con radiación MoK α (λ = 0,71073 Å) en un difractómetro Nonius Kappa CCD.

Las constantes de celdas y una matriz de orientación para la recolección de datos se obtuvieron del refinamiento de mínimos cuadrados por medio del uso de ángulos de ajuste de 6172 reflexiones en el rango de 5° < θ < 27° Los parámetros de celda ortorómbica y el volumen calculado son: a = 7,0882 (3); b = 11,8444 (6); c = 17,6708 (11) Å, V = 1483,6 (10) Å³ Para Z = 4 y un peso molecular de fórmula de 257,79, la densidad calculada es de 1,15 g cm⁻³ La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK fue de 0,68° (< 1, moderado, < 2, pobre) lo cual indica una calidad moderada del cristal. El grupo espacial se determinó mediante el programa ABSEN. A partir de la presencia sistemática de:

h00 h = 2n
0k0 k = 2n
00l l = 2n

y del posterior refinamiento de mínimos cuadrados, se determinó que el grupo espacial era P2₁2₁2₁ (número 19)

Los datos se recopilaron a un valor máximo 2- θ de 55,0 °, a una temperatura de 343 ± 1 K.

Los datos de los ejemplos 12 y 13 son comparados en la Tabla 3:

TABLA 3

	Forma A (monoclínica)	Forma B (ortorómbica)
Fórmula	C ₁₄ H ₂₄ Cl N O	C ₁₄ H ₂₄ Cl N O
P.M / g/mol	257.79	257.79
Grupo espacial	No. 4, P2 ₁	No. 19, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Z (No. de unidades)	4	4
a/Å	7.110(3)	7.0882(3)
b/Å	11.615(4)	11.8444(6)
c/Å	17.425(6)	17.6708(11)
α /°	90	90
β /°	95.00(3)	90
γ /°	90	90
Volumen de celda elemental/ Å ³	1434	1484
Densidad (calc.) / g/cm ³		

	1,20	1,15
--	------	------

Los datos para la forma B se exhiben en la siguiente Tabla 4, de la forma como se recolectaron en un documento comúnmente conocido como ".cif" para una completa referencia de las distancias dentro de la molécula.

5	TABLA 4		
	_revisar_método_de_creación	SHELXL-97	
	_nombre_químico_sistemático		
	;		
	?		
10	;		
	_nombre_químico_común	?	
	_punto_de_fusión_químico	?	
	_porción_de_fórmula_química	?	
	_suma_de_fórmula_química		
15	'C14 H2 H22 Cl N O'		
	_peso_de_la_fórmula_química	257.79	
	enlazar_		
	_símbolo_del_tipo_de_átomo		
20	_descripción_del_tipo_de_átomo		
	_dispersión_scat_del_tipo_de_átomo_real		
	_dispersión_scat_del_tipo_de_átomo_imag.		
	_fuente_scat_tipo_de_átomo		
	'C' 'C' 0.0033 0.0016		
25	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'		
	'Cl' 'Cl' 0.1484 0.1585		
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'		
	'O' 'O' 0.0106 0.0060		
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'		
30	'N' 'N' 0.0061 0.0033		
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'		
	'H' 'H' 0.0000 0.0000		
	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'		
	'H' 'H' 0.0000 0.0000		
35	'Tablas Internacionales-Vol. C-Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4'		
	_simetría_ajuste_celda	?	
	_simetría_del_nombre_H-M_del_grupo_espacial		?
40	enlazar_		
	_simetría_equiv_os_as_xyz		
	'x, y, z'		
	'-x+1/2, -y, z+1/2'		
	'-x, y+1/2, -z+1/2'		
45	'x+1/2, -y+1/2, -z'		
	_longitud_de_celda_a	7.0882(3)	
	_longitud_de_celda_b	11.8444(6)	
	_longitud_de_celda_c	17.6708(11)	
50	_ángulo_de_celda_alpha	90.00	

	_ángulo_de_celda_beta	90.00	
	_ángulo_de_celda_gamma	90.00	
	_volumen_de_celda	1483.56(13)	
	_unidades_Z_de la fórmula_de_celda	4	
5	_temperatura_de medición_de celda	343 (2)	
	_medición_de_celda_reflect_usada	?	
	_medición_de_celda_theta_mín	?	
	_medición_de_celda_theta_máx	?	
10	_descripción_del_cristal_experimental	?	
	_color_del_cristal_experimental	?	
	_tamaño_máx._del_cristal_experimental	?	
	_tamaño_medio_del_cristal_experimental	?	
	_tamaño_mín._del_cristal_experimental	?	
15	_densidad_med_del_cristal_experimental	?	
	_difrac_densidad_del_cristal_experimental	1.154	
	_método_densidad_del_cristal_experimental	'no medida'	
	_cristal_F_OOO_experimental	560	
	_coeficiente_absorc_mu_experimental	0.244	
20	_corrección_absorc_tipo_experimental	?	
	_corrección_absorc_T_mín_experimental	?	
	_corrección_absorc_T_máx_experimental	?	
	_detalles_proceso_absorc_experimental	?	
25	_detalles_especiales_experimentales		
	;		
	?		
	;		
30	_difrac_temperatura_ambiente	343 (2)	
	_difrac_longitud de onda_radiación	0.71073	
	_difrac_tipo_radiación	MoK\alpha	
	_diffrn_fuente_radiación	'tubo sellado de foco fino'	
	_difrac_monocromador_radiación	grafito	
35	_difrac_medición_tipo_dispositivo	?	
	_diffrn_measurement_método	?	
	_difrac_detector_área_resol_media	?	
	_difrac_número_styards	?	
	_difrac_cuenta_intervalo_styards	?	
40	_difrac_tiempo_intervalo_styards	?	
	difrac%_disminución_styards	?	
	_difrac_número_reflect	3207	
	_difrac_reflect_equivalentes_av_R	0.0000	
	_difrac_reflect_av_sigmaI/netI	0.0554	
45	_difrac_reflect_límite_h_mín	-9	
	_difrac_reflect_límite_h_máx	9	
	_difrac_reflect_límite_k_mín	-15	
	_difrac_reflect_límite_k_máx	15	
	_difrac_reflect_límite_l_mín	-22	
50	_difrac_reflect_límite_l_máx	22	
	_difrac_reflect_theta_mín	5.04	
	_difrac_reflect_theta_máx	27.49	
	_reflect_número_total	3207	
	_reflect_número_gt	2527	
55	_reflect_expresión_umbral	>2sigma(I)	

```

    _computar_recolección_datos      ?
    _computar_refinamiento_celda      ?
    _computar_reducción_datos         ?
5   _computar_solución_estructura     'SHELXS-97 (Sheldrick,
    _computar_refinamiento_estructura 'SHELXL-97 (Sheldrick,
    _computar_gráficos_moleculares    ?
10  _computar_publication_material    ?

    _refinar_detalles_especiales
;
15  Refinamiento de  $F^2$  contra TODAS las reflexiones. El factor-R pesado wR y la virtud
    del ajuste S se basan en  $F^2$ , los factores-R convencionales se basan en F, donde F
    se ajusta a cero para  $F^2$  negativo. La expresión umbral de  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  se
    usa sólo para calcular los factores-R (gt) etc. y es irrelevante para la selección de
    reflexiones de refinamiento. Estadísticamente, los factores-R en base a  $F^2$  son dos
20  veces más grandes que aquéllos en base a F y los factores-R en base a TODOS los datos
    son incluso más grandes.
;
    _refinar_coef_factor_estructura_ls  Fsqd
    _refinar_tipo_matriz_ls             total
    _refinar_esquema_de_peso_ls         calc
25  _refinar_detalles_peso_ls
    'calc p=1/[\s^2*(Fo^2)+(0.0664P)^2+0.0700P] donde p=(FO^2+2Fc^2)/3'
    _solución_primaria_sitios_átomos    directo
    _solución_secundaria_sitios_átomos   difmap
    _solución_sitios_átomos_hidrógenos   geom
30  _refinar_tratamiento_hidrógeno_ls    mezclado
    _refinar_método_extinción_ls         SHELXL
    _refinar_ls_coef_extinción           0.033(7)
    _refinar_expresión_extinción_ls
35  'Fc^*=kFC[1+0.001xFc^2*\l^3/sin(2\q)]^-1/4^'
    _refinar_detalles_estructura_ls_abs
    'Flack H D (1983), Acta Crist. A39, 876-8811'
    _refinar_ls_abs_estructura_Flack     -0.03(8)
    _refinar_reflect_número_ls           3207
    _refinar_número_ls_parámetros        167
40  _refinar_restricciones_número_ls0
    _refinar_Factor_R_ls_todo            0.0598
    _refinar_Factor_R_ls_gt              0.0440
    _refinar_wFactor_R_ls_ref            0.1246
    _refinar_wFactor_R_ls_gt            0.1137
45  _refinar_virtud_del_ajuste_ls_ref     1.012
    _refinar_S_ls_todo_restringido       1.012
    _refinar_ls_shift/su_máx             0.001
    _refinar_ls_shift/su_mean            0.000

50  _enlazar_
    _etiqueta_sitio_átomo
    _símbolo_tipo_sitio_átomo
    _fracc_sitio_átomo_x
    _fracc_sitio_átomo_y
55  _fracc_sitio_átomo_z
    _U_iso_o_equiv_sitio_átomo

```

```

_tipo_adp_sitio_átomo
_ocupación_sitio_átomo
_multiplicidad_simetría_sitio_átomo
_calc_señal_sitio_átomo
5 _señales_refinamiento_sitio_átomo
_conjunto_desorden_sitio_átomo
_grupo_desorden_sitio_átomo

10 C1 C1 0.79778(8) -0.19590(5) 0.76458(4) 0.0741(2) Uani 1 1 d. . .
O33 O 0.4870(3) 0.0085(2) 0.34428(12) 0.0944(7) Uani 1 1 d. . .
H33 H 0.516(4) 0.066(2) 0.329(2) 0.080(10) Uiso 1 1 d. . .
N6 N 0.5522(3) 0.15710(17) 0.75449(11) 0.0635(5) Uani 1 1 d. . .
H6 H 0.471(3) 0.1983(17) 0.7365(13) 0.054(6) Uiso 1 1 d. . .
C1 C 1.1558(4) -0.0160(3) 0.5596(2) 0.0984(9) Uani 1 1 d. . .
15 H1A H 1.0962 -0.0753 0.5313 0.148 Uiso 1 1 calc R . .
H1B H 1.2620 -0.0460 0.5867 0.148 Uiso 1 1 calc R . .
H1C H 1.1980 0.0419 0.5256 0.148 Uiso 1 1 calc R . .
C2 C 1.0168(3) 0.0333(2) 0.61491(17) 0.0746(7) Uani 1 1 d. . .
H2A H 1.0815 0.0871 0.6472 0.090 Uiso 1 1 calc R . .
20 H2B H 0.9682 -0.0266 0.6469 0.090 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.8514(3) 0.09247(19) 0.57579(13) 0.0585(5) Uani 1 1 d. . .
H3 H 0.9079 0.1455 0.5398 0.070 Uiso 1 1 calc R . .
C4 C 0.7395(3) 0.16542(17) 0.63274(13) 0.0585(5) Uani 1 1 d. . .
H4 H 0.8312 0.2119 0.6602 0.070 Uiso 1 1 calc R . .
25 C5 C 0.6394(3) 0.09217(18) 0.69087(13) 0.0635(5) Uani 1 1 d. . .
H5A H 0.5415 0.0492 0.6655 0.076 Uiso 1 1 calc R . .
H5B H 0.7293 0.0388 0.7117 0.076 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.4611(5) 0.0782(3) 0.80888(19) 0.0960(9) Uani 1 1 d. . .
H6A H 0.3594 0.0393 0.7842 0.144 Uiso 1 1 calc R . .
30 H6B H 0.4128 0.1200 0.8512 0.144 Uiso 1 1 calc R . .
H6C H 0.5524 0.0243 0.8264 0.144 Uiso 1 1 calc R . .
C7 C 0.6834(5) 0.2342(3) 0.79430(17) 0.0952(9) Uani 1 1 d. . .
H7A H 0.7907 0.1923 0.8120 0.143 Uiso 1 1 calc R . .
H7B H 0.6200 0.2680 0.8366 0.143 Uiso 1 1 calc R . .
35 H7C H 0.7246 0.2922 0.7601 0.143 Uiso 1 1 calc R . .
C31 C 0.7273(3) 0.01306(18) 0.52863(12) 0.0569(5) Uani 1 1 d. . .
C32 C 0.6643(3) 0.04721(19) 0.45831(13) 0.0613(5) Uani 1 1 d. . .
H32 H 0.6984 0.1181 0.4403 0.074 Uiso 1 1 calc R . .
40 C33 C 0.5509(3) -0.0219(2) 0.41378(14) 0.0679(6) Uani 1 1 d. . .
C34 C 0.5050(3) -0.1291(2) 0.43950(16) 0.0735(7) Uani 1 1 d. . .
H34 H 0.4325 -0.1772 0.4097 0.088 Uiso 1 1 calc R . .
C35 C 0.5679(4) -0.1637(2) 0.50977(16) 0.0750(7) Uani 1 1 d. . .
H35 H 0.5352 -0.2351 0.5274 0.090 Uiso 1 1 calc R . .
45 C36 C 0.6782(3) -0.09456(19) 0.55416(14) 0.0658(6) Uani 1 1 d. . .
H36 H 0.7200 -0.1195 0.6012 0.079 Uiso 1 1 calc R . .
C41 C 0.6029(4) 0.2461(2) 0.59309(16) 0.0802(7) Uani 1 1 d. . .
H41A H 0.5030 0.2036 0.5700 0.120 Uiso 1 1 calc R . .
H41B H 0.6693 0.2879 0.5549 0.120 Uiso 1 1 calc R . .
H41C H 0.5506 0.2975 0.6295 0.120 Uiso 1 1 calc R . .
50
enlazar_
_etiqueta_aniso_sitio_átomo
_U_11_aniso_sitio_átomo
_U_22_aniso_sitio_átomo
55 _U_33_aniso_sitio_átomo

```

_U_23_aniso_sitio_átomo
 _U_13_aniso_sitio_átomo
 _U_12_aniso_sitio_átomo

5 C1 0.0707(3) 0.0656(3) 0.0860(4) 0.0046(3) -0.0013(3) -0.0128(3)
 O33 0.1018(14) 0.1073(16) 0.0741(13) 0.0123(12) -0.0167(10) -0.0428(12)
 N6 0.0630(10) 0.0682(10) 0.0594(12) 0.0060(8) 0.0034(9) 0.0149(9)
 C1 0.0675(14) 0.106(2) 0.122(3) -0.0124(19) 0.0145(15) 0.0174(15)
 C2 0.0520(11) 0.0864(16) 0.0854(17) -0.0006(13) -0.0005(11) 0.0117(11)
 10 C3 0.0520(10) 0.0639(11) 0.0597(12) 0.0054(9) 0.0044(9) -0.0018(9)
 C4 0.0619(11) 0.0541(10) 0.0594(12) 0.0039(8) -0.0006(9) 0.0009(8)
 C5 0.0679(12) 0.0575(11) 0.0650(13) 0.0048(10) 0.0092(11) 0.0092(10)
 C6 0.1016(19) 0.100(2) 0.087(2) 0.0228(17) 0.0333(17) 0.0144(17)
 C7 0.0951(18) 0.118(2) 0.0731(17) -0.0210(15) -0.0121(16) -0.0001(18)
 15 C31 0.0529(9) 0.0585(11) 0.0592(12) 0.0021(9) 0.0123(9) 0.0037(9)
 C32 0.0597(11) 0.0633(12) 0.0609(13) 0.0000(9) 0.0078(10) -0.0083(9)
 C33 0.0645(11) 0.0813(15) 0.0578(13) -0.0030(11) 0.0069(10) -0.0135(12)
 C34 0.0689(13) 0.0707(14) 0.0809(17) -0.0113(13) 0.0153(12) -0.0161(11)
 C35 0.0866(15) 0.0585(12) 0.0799(17) 0.0007(11) 0.0238(14) -0.0033(12)
 20 C36 0.0717(13) 0.0584(11) 0.0672(13) 0.0039(10) 0.0129(12) 0.0062(11)
 C41 0.0963(17) 0.0707(14) 0.0734(16) 0.0141(12) 0.0053(14) 0.0239(13)

_geom_detalles_especiales;

25 Todas los esds (a excepción de los esds en el ángulo diedro entre dos planos l.s.) se
 calculan por medio del uso de una matriz de covariancia total. Los esds de celda se
 toman en cuenta individualmente en el cálculo de los esds en distancias, ángulos y
 ángulos de torsión; las correlaciones entre esds en parámetros de celda sólo se usan
 cuando son definidos por simetría de cristales. Un tratamiento aproximado (isotrópico)
 30 de esds de celda se usa para calcular los esds que involucran planos l.s.

;

enlazar_

_geom_etiqueta_enlace_sitio_átomo_1
 _geom_etiqueta_enlace_sitio_átomo_2
 35 _geom_distancia_enlace
 _geom_simetría_sitio_enlace_2
 _geom_enlace_señal_publ

O33 H33 0.76(3) . ?
 40 O33 C33 1.358(3) . ?
 N6 H6 0.82(2) . ?
 N6 C7 1.481(4) . ?
 N6 C6 1.488(3) . ?
 N6 C5 1.496(3) . ?
 45 C1 C2 1.505(4) . ?
 C2 C3 1.531(3) . ?
 C3 C31 1.534(3) . ?
 C3 C4 1.546(3) . ?
 C4 C5 1.520(3) . ?
 50 C4 C41 1.530(3) . ?
 C31 C32 1.381(3) . ?
 C31 C36 1.396(3) . ?
 C32 C33 1.391(3) . ?
 C33 C34 1.387(4) . ?
 55 C34 C35 1.382(4) . ?
 C35 C36 1.377(4) . ?

```
enlazar_
  _geom_etiqueta_ángulo_sitio_átomo_1
  _geom_etiqueta_ángulo_sitio_átomo_2
5  _geom_etiqueta_ángulo_sitio_átomo_3
  _geom_ángulo
  _geom_ángulo_simetría_sitio_1
  _geom_ángulo_simetría_sitio_3
10  _geom_ángulo_señal_publ
H33 033 C33 118(3) . . ?
H6 N6 C7 104.9(15) . . ?
H6 N6 C6 108.8(16) . . ?
C7 N6 C6 110.7(2) . . ?
15 H6 N6 C5 107.8(16) . . ?
C7 N6 C5 114.5(2) . . ?
C6 N6 C5 110.0(2) . . ?
C1 C2 C3 112.7(3) . . ?
C2 C3 C31 113.8(2) . . ?
20 C2 C3 C4 110.8(2) . . ?
C31 C3 C4 113.71(16) . . ?
C5 C4 C41 111.75(18) . . ?
C5 C4 C3 111.13(17) . . ?
C41 C4 C3 112.08(19) . . ?
25 N6 C5 C4 114.03(18) . . ?
C32 C31 C36 118.5(2) . . ?
C32 C31 C3 119.66(19) . . ?
C36 C31 C3 121.8(2) . . ?
C31 C32 C33 121.6(2) . . ?
30 033 C33 C34 117.5(2) . . ?
033 C33 C32 123.2(2) . . ?
C34 C33 C32 119.3(2) . . ?
C35 C34 C33 119.3(2) . . ?
C36 C35 C34 121.2(2) . . ?
35 C35 C36 C31 120.0(2) . . ?

_difrac_medida_fracción_theta_máx      0.977
_difrac_reflect_theta_total             27.49
_difrac_medida_fracción_theta_total     0.977
40 _refinar_dif_densidad_máx             0.265
_refinar_dif_densidad_mín               -0.202
_refinar_dif_densidad_rms               0.061
```

EJEMPLO 14: Espectro RAMAN de las formas A y B

45 Las formas A y B fueron analizadas por medio del uso de espectroscopia RAMAN El espectrómetro utilizado fue un instrumento Bruker Raman FT 100. El microscopio RAMAN era un Renishaw 1000 System, con una distancia de trabajo a distancia de 20x Obj., y un láser de diodo de 785 nm La espectroscopia RAMAN fue capaz de distinguir claramente entre las formas A y B Las diferencias entre los

espectros de las dos formas aparecen en todo el rango espectral ($3200-50\text{ cm}^{-1}$), pero la diferencia del rango entre $800-200\text{ cm}^{-1}$ fue la más importante.

Los resultados para la forma A se exhiben en la Fig. 3; los resultados para la forma B se exhiben en la Fig. 6. Además, las muestras se investigaron mediante microscopia RAMAN. Los espectros de ambas formas también se podían distinguir. Aquí, los espectros se tomaron en un rango de longitud de onda de $2000-100\text{ cm}^{-1}$.

EJEMPLO 16 Experimento de difracción de rayos X en polvo con temperatura variable

Se desarrolló un experimento de difracción de rayos X en polvo con temperatura variable, produciendo así la forma B a partir de la forma A. Durante el experimento, la forma A se convirtió en forma B entre 40°C - 50°C . El resultado se puede revertir al cambiar a una temperatura más baja la forma B en forma A.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino-1 - etil -2- metilpropil)-fenol, CARACTERIZADA porque exhibe al menos líneas de rayos X (valores 2- θ) en un diagrama de difracción en polvos, cuando se miden por medio del uso de radiación Cu K α , a $15,1 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$; $20,4 \pm 0,2$; $22,5 \pm 0,2$; $27,3 \pm 0,2$; $29,3 \pm 0,2$ y $30,4 \pm 0,2$.
2. Forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 -(3 -dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque además exhibe al menos líneas de rayos X (valores 2- θ) en un diagrama de difracción en polvos, cuando se miden por medio del uso de radiación Cu K α , a $14,5 \pm 0,2$; $18,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,5 \pm 0,2$.
3. Forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3-dimetilamino -1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque exhibe un diagrama de rayos X (valores 2- θ) en difracción en polvos, cuando se mide por medio del uso de radiación Cu K α , que es esencialmente el que se exhibe en la Fig. 1
4. Forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 -(3 -dimetilamino -1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la celda elemental tiene forma monoclinica
5. Procedimiento de preparación de clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina A, CARACTERIZADO porque se disuelve el clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 -(3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina B en acetona, acetonitrilo o isopropanol, se deja cristalizar la solución y se aíslan los cristales de clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina A.
6. Procedimiento de preparación de clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina A de acuerdo

con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque durante el procedimiento, la temperatura se mantiene bajo 40°C, preferentemente bajo 25°C.

- 5 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque se disuelve el clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino -1 etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina B en acetonitrilo, se agita la solución, se remueve el residuo insoluble mediante filtración, se evapora el solvente y se deja cristalizar el clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina A.
- 10 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque se disuelve el clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina B en isopropanol a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferentemente sobre 65°C, pero que no exceda los 80°C, después de la disolución completa, se apaga el calor y los cristales de semilla del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina A son incorporados y luego la mezcla resultante se enfría a $\leq 15^{\circ}\text{C}$, preferentemente a $\leq 10^{\circ}\text{C}$ y especialmente a $\leq 5^{\circ}\text{C}$.
- 15 9 Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 8, CARACTERIZADO porque el clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino-1- etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma cristalina A obtenido se vuelve a disolver en acetona acetonitrilo o isopropanol, de preferencia en el solvente que ya se empleó en la primera etapa, luego, opcionalmente se filtra para remover cualquier residuo insoluble y, opcionalmente, después de reducir la cantidad de solvente mediante evaporación, se deja cristalizar.
- 20 25 10 Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 9, CARACTERIZADO porque en la última etapa de cristalización la temperatura se mantiene a $\leq 15^{\circ}\text{C}$, muy preferentemente a $\leq 10^{\circ}\text{C}$ y especialmente a $\leq 5^{\circ}\text{C}$.
- 30

11. Procedimiento de preparación de la forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, CARACTERIZADO porque se enfría el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma B durante 24 a 168 horas a una temperatura entre -4 y -80°C.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque la temperatura de enfriamiento fluctúa entre -10 y -60°C, preferentemente entre -15 y -50°C, especialmente entre -25 y -40°C.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el enfriamiento se realiza durante un periodo de entre 24 y 120 horas, preferentemente entre 24 y 72 horas y especialmente entre 24 y 48 horas
14. Forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol, CARACTERIZADA porque se obtiene mediante la disolución del clorhidrato de (-) -(1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol de la forma B en acetonitrilo junto con carbón activado, donde la solución se calienta hasta su punto de ebullición, luego se remueve el carbón activado por filtración, se agita la solución a una temperatura inferior a 40°C, se remueve el residuo insoluble por filtración, se remueve parte del solvente y se deja cristalizar el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de la forma cristalina A, luego, se vuelven a disolver en acetonitrilo los cristales que así se han obtenido, se remueve el residuo insoluble por filtración, se remueve parte del solvente y se deja cristalizar el clorhidrato de (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2- metilpropil)-fenol de la forma cristalina A.
15. Composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque contiene, como ingrediente activo, la forma cristalina A del clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14 y al menos un aditivo y/o sustancia auxiliar adecuado.
16. Uso de la forma cristalina A de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para tratar el dolor o la incontinencia urinaria.

RESUMEN

La invención se relaciona con una nueva forma cristalina de clorhidrato de (-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - dimetilamino - 1 - etil - 2 - metilpropil) - fenol, métodos para su preparación y
5 uso, y composiciones farmacéuticas que la contienen.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000441 A2

(51) International Patent Classification:
C07C 15/34 (2006 01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/006884

(22) International Filing Date: 27 June 2005 (27 06 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04015091 4 28 June 2004 (28.06 2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE], Zieglersstraße 6, 52078
Aachen (DE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FISCHER, An-
dreas [DE/DE], Stockberg 16a, 52393 Hurtgenwald
(DE) RUSCHMANN, Helmut [DE/HS], Carrer Est,
24, E-08950 Espugues de Llobregat (ES) GRUSS,
Michael [DE/DE], Krebsstrasse 61, 52080 Aachen (DE)
LISCHKE, Dagmar [DE/DE], Lohnerstrasse 4, 52249
Eschweiler (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette



WO 2006/000441 A2

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYLPROPYL)-PHENOL HY-
DROCHLORIDE

(57) Abstract: This invention relates to a new crystalline form of (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol
hydrochloride, methods of producing same, methods of use and pharmaceutical compositions containing same

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000441 A3(51) International Patent Classification:
C07C 215/54 (2006 01) A61P 13/00 (2006 01)
A61K 31/135 (2006 01)(21) International Application Number:
PCT/EP2005/006884

(22) International Filing Date: 27 June 2005 (27 06 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04015091 4 28 June 2004 (28 06 2004) EP(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE], Zieglerstraße 6, 52078
Aachen (DE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FISCHER, An-
dreas [DE/DE], Stockberg 16a, 52393 Hurtgenwald (DE)
BUSCHMANN, Helmut [DE/DE], Carrer Bat,
24, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES) GRUSS,
Michael [DE/DE], Krebsstrasse 61, 52080 Aachen (DE)
LISCHKE, Dagmar [DE/DE], Lohnerstrasse 4, 52249
Eschweiler (DE)(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the International search report:
4 May 2006For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYLPROPYL)-PHENOL HY-
DROCHLORIDE(57) Abstract: This invention relates to a new crystalline form of (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol
hydrochloride, methods of producing same, methods of use and pharmaceutical compositions containing same

WO 2006/000441 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/006884

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C215/54 A61K31/135 A61P13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 0 693 475 B (GRUENENTHAL GMBH) 24 January 1996 (1996-01-24) cited in the application example 25	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C☒ See patent family annex

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2005

Date of mailing of the international search report

15/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/006884

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0693475	B	11-02-1998	
		AT 163176 T	15-02-1998
		AU 685644 B2	22-01-1998
		AU 2713895 A	08-02-1996
		BR 9502390 A	27-02-1996
		CA 2154424 A1	24-01-1996
		CN 1125221 A	26-06-1996
		CZ 9501904 A3	15-05-1996
		DE 4426245 A1	22-02-1996
		DK 693475 T3	23-09-1998
		EP 0693475 A1	24-01-1996
		ES 2115298 T3	16-06-1998
		FI 953523 A	24-01-1996
		GR 3026326 T3	30-06-1998
		HK 1005062 A1	18-12-1998
		HU 74100 A2	28-11-1996
		IL 113901 A	09-05-1999
		JP 8099939 A	16-04-1996
		NZ 272623 A	27-02-1996
		PL 309734 A1	05-02-1996
		RU 2150465 C1	10-06-2000
		US 6248737 B1	19-06-2001
		ZA 9506118 A	31-05-1996

Retiro folios 45 y 46
"Tajuelu"

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[X]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha

05-12-06

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia